

· 临床研究 ·

胰岛素强化治疗对重型颅脑损伤影响的 Meta 分析

章向成¹, 张红², 尚福泰¹, 喻荣彬³

(1. 南京医科大学附属淮安第一医院 ICU, 江苏淮安 223300; 2. 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科, 江苏淮安 223300; 3. 南京医科大学公共卫生学院流行病学与统计学系 210029)

摘要:目的 探讨胰岛素强化治疗(IIT)对重型颅脑损伤(TBI)患者的预后影响。方法 按照系统评价的要求,检索 Pubmed 及中文期刊数据库,纳入 IIT 和传统治疗对 TBI 影响病例的对照研究,比较 IIT 和传统治疗对病死率等的影响,进行 Meta 分析,同时评估发表偏倚。结果 共有 154 篇文献入选,最后纳入 13 篇,英文 3 篇,中文 10 篇。共纳入 1 341 例,胰岛素强化治疗组 672 例,传统治疗组 669 例。异质性检验提示纳入研究具有同质性,采用固定效应模型分析,漏斗图及失安全系数提示发表偏倚对结果影响较小,合并分析提示,IIT 患者的病死率较传统治疗组明显降低($P < 0.01$),且感染率降低($P < 0.01$)。结论 IIT 可明显降低 TBI 患者的病死率,减少感染发生。

关键词: 颅脑损伤;胰岛素强化治疗;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.04.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)04-0344-03

A Meta analysis of intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury

Zhang Xiangcheng¹, Zhang Hong², Shang Futai¹, Yu Rongbin³

(1. Department of ICU; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Huaian No. 1 Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 223300, China; 3. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of intensive insulin therapy(IIT) in the treatment of severe traumatic brain injury(TBI). **Methods** According to the criteria of systematic review, the data from randomized controlled trials regarding the association between IIT and TBI were derived through electronic search of PubMed and Chinese. A meta analysis was performed on mortality and infection rate of the two groups. And publication bias was assessed. **Results** Total 1341 cases involved in 13 papers met the inclusion criteria. The test for heterogeneity showed that no heterogeneity existed among the included papers, which allowed to use fixed effect model analysis. The result of funnel plots and fail-safe number showed lower in publication bias. The incorporation analysis suggested that IIT group had lower mortality($P < 0.01$) and lower infection rate($P < 0.01$). **Conclusion** The clinical evidences available so far indicate that IIT is beneficial to severe TBI.

Key words: craniocerebral trauma; intensive insulin; Meta analysis

重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, TBI)是世界范围内创伤性疾病中致残率和病死率高的主要原因,大大增加了中低收入国家的负担^[1]。Rusnak 等^[2]和 Jermitsky 等^[3]研究表明,高血糖加剧了 TBI 患者的二级脑损伤过程,而且是患者神经系统功能恢复差的独立预测因子。2001 年, Van den Berghe 等^[4]学者发表了一篇关于胰岛素强化治疗(intensive insulin therapy, IIT)危重病患者的随机临床对照试验,结果表明, IIT 可以明显降低危重病患者的病死率,其后许多研究也证实了 IIT 可降低危重病患者病死率、感染率^[5-6]。但 Coester 等^[7]认为,在 TBI 患者中, IIT 并未改善患者的病死率、神经系统功能恢复,甚至对疾病预后不利。本研究旨在探讨 IIT 对 TBI 患者预后的系统评价。

1 资料与方法

1.1 文献来源 使用 Pubmed 数据库检索文献,检索式为(intensive insulin therapy OR IIT OR tight glycemic control) and (severe traumatic brain injury OR STBI OR traumatic brain injury, severe OR brain injury, severe OR severe head injury)。限制条件:研究对象为 Humans;文献语言为 English, Chinese。同时以“胰岛素强化治疗”和“颅脑损伤, 重型”为关键字进行中英文扩展,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)及万方数据资源;

根据相关综述和临床试验分析文献,手工检索符合要求的相关文献。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准 (1)研究对象:TBI 患者[格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分],原有严重心、肺、肝、肾等系统性疾病者除外。(2)研究类型:随机对照试验,总样本数均不小于 40。(3)干预措施:IIT 组采用持续静脉胰岛素输注,使血糖保持在 4.4~6.6 mmol/L 间;传统治疗(conventional glycaemic therapy, CGT)组作为对照组,使血糖保持在 12.2 mmol/L 以下,采用皮下胰岛素注射或静脉输注。(4)研究指标:病死率作为主要预后指标,低血糖发生、ICU 住院日、感染发生等作为次要指标。(5)能够提供四格表基本数据或者效应量比值比(OR)值及 95%可信区间(95%CI)。

1.2.2 剔除标准 历史对照研究,原始文献未设对照,研究设计不合理(如诊断和疗效标准不规范,样本资料交代模糊不清等),入院时除颅脑损伤外,合并其他组织系统的严重创伤,对于同一样本人群的资料选择样本量大的一篇文章。

1.2.3 数据提取 2 名研究者按资料提取表从文献中分别提取数据,如意见相左,讨论决定。建立电子数据库,双份录入后进行分析。

1.2.4 Meta 分析 采用 Revman 4.2 统计软件,异质性检验

采用 q 检验,并给出 I^2 值,当试验结果无异质性时($P \geq 0.10$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型,反之,采用随机效应模型。绘制森林图。

2 结 果

2.1 文献筛选结果 按上述方法,参照 Meta 分析质量评价指南推荐的流程进行文献检索、数据整理和分析。Pubmed 检索结果为 46 篇,中文数据库检索 108 篇,合计 154 篇。经阅读题目、摘要排除 123 篇,阅读全文排除 18 篇,最后纳入 13 篇(英文 3 篇^[7-9],中文 10 篇^[10-19])。共纳入 1 341 例,IIT 组 672 例,CGT 组 669 例。所有研究均为临床随机对照试验,并且对患者的预后有较全面的描述。

2.2 纳入研究的特征 5 个研究提及随机分组并表明具体随机方法,全部文献中仅 1 篇有“盲法”表述,2 个研究有失访/退出详细说明,11 个研究对 IIT 的并发症和负性事件作了描述。所有研究均进行了病死率的分析,对感染率研究有 7 篇文献,对低血糖发生率、平均 ICU 住院日、多器官功能不全、机械通气时间等均少于 5 篇文献。

2.3 Meta 分析 根据纳入研究的原始数据资料,对两组患者的病死率差异进行分析,发现 9 篇文献显示了 IIT 组与 CGT 组间病死率有差异,即 IIT 可明显降低患者的病死率。4 篇文献提示两治疗组间无差异,即 IIT 未明显降低患者的病死率。Meta 分析显示,纳入的所有研究间具有异质性($P = 0.06$, $I^2 < 50\%$,图 1),采用随机效应模型进行分析,结果显示 IIT 组患者病死率明显低于 CGT 组,OR_{合并} = 0.46,95%CI(0.31,0.67)。对感染率进行分析显示,7 篇文献进行了感染率分析,纳入的 7 个研究具有同质性($P = 0.95$, $I^2 < 50\%$,图 2),采用固定效应模型分析,结果表明 IIT 组患者感染率明显降低($P < 0.01$),OR_{合并} = 0.47,95%CI(0.34,0.64)。

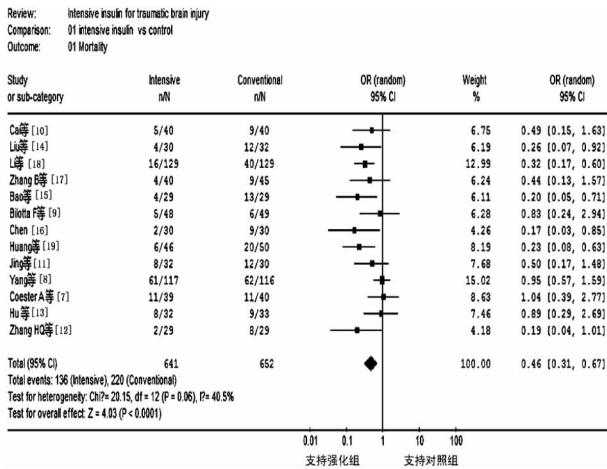


图 1 两组病死率差异森林图

2.4 发表偏倚及敏感性分析 “漏斗图”主要用于观察某个系统评价或 Meta 分析结果是否存在偏倚,如果资料存在偏倚,会出现不对称的漏斗图,漏斗图的不对称性主要与发表偏倚有关。在两组患者的病死率差异的“漏斗图”分析中有一点位于 95%CI 外,“漏斗图”并不完全对称,右下角部分明显缺失(图 3),提示可能有发表偏倚存在,继而影响 IIT 对病死率的效果评估。失安全系数(m)是评估发表偏倚的定量指标^[20],本研究按 $P = 0.05$ 的失安全系数为:

$$Nf_{s,0.05} = (\sum Z/1.64)^2 - k$$

本研究的失安全系数为 139,较纳入的研究个数($k = 13$)较大,说明发表偏倚较小,结论可靠

性较强。

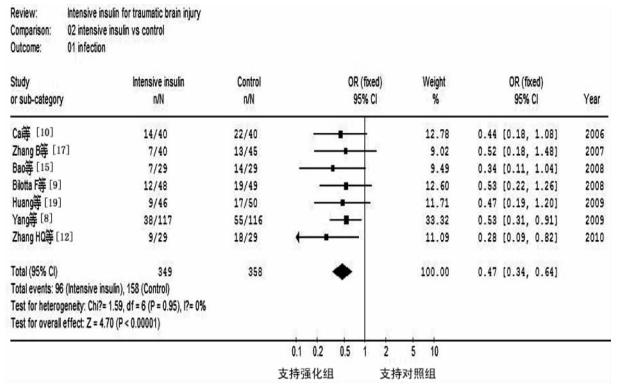


图 2 两组感染率差异森林图

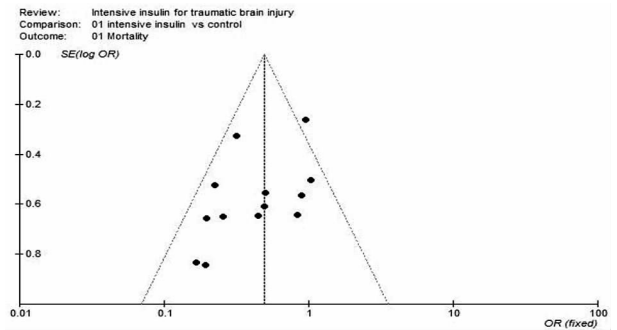


图 3 所有纳入研究的发表偏倚漏斗图分析

3 讨 论

TBI 患者常伴有不同程度的血糖升高,即使轻度的高血糖对患者也是有害的^[21],它加剧了脑组织的缺血再灌注损伤,加剧了患者的二级脑损伤过程,具体机制不详,可能与血渗透压增高、乳酸堆积、脑神经组织 pH 值失衡、兴奋性氨基酸增加等有关。研究表明,高血糖可能直接或间接地导致了 TBI 患者一系列并发症的出现,如重度感染、多器官功能衰竭、神经病变加重、死亡等^[4],与其他危重病患者相比,创伤伴急性血糖升高的患者预后更差,而胰岛素应用可明显改善患者的预后^[22]。研究表明,与传统治疗相比,IIT 可明显降低患者的病死率和并发症率,改善患者的预后。但也有些研究表明,强化血糖控制降低了患者的感染率、ICU 住院日,并可改善神经功能,但对病死率无明显降低。他们认为脑微循环血糖水平的降低与 TBI 患者预后较差有关,强化治疗时严重低血糖发生增加了患者的病死率^[23-24]。基于此进行系统综述分析,以评价 IIT 对 TBI 患者的影响。

本次研究纳入的 13 篇文献中,有 4 篇文献显示 IIT 与 CGT 对病死率改善差异无统计学意义($P > 0.05$),但可降低感染率、ICU 住院率、神经系统预后等负性事件,9 篇文献显示 IIT 可明显降低 TBI 患者的病死率($P < 0.05$),同时降低了负性事件的发生。本次 Meta 分析结果显示:(1)IIT 可以明显降低患者的病死率($OR = 0.46$, $P < 0.01$);(2)IIT 可以降低 TBI 患者的感染率($OR = 0.47$, $P < 0.01$)。对于低血糖发生率、平均 ICU 住院日、多器官功能衰竭、机械通气时间等指标,纳入参考文献对其分析均少于 5 篇,未进行综述。由于 Meta 分析时各研究组间存在差异,必须进行异质性检验以构建合适的模型,本次研究各个报道的病死率进行异质性检验差异有统计学意义($P < 0.05$),异质性原因考虑与各研究对死亡率评价时间点不同,分别在病程 1、3、6 个月进行评价,一些研究未提进行

死亡率评价的时间,宜进行亚组分析,但因纳入研究数量影响亚组分析效果,遂采用随机效应模型分析。对纳入的 7 个文献的感染率进行分析时,具有同质性($P > 0.05$; $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析时,可有偏倚的存在,主要是发表偏倚对结果的影响较大,漏斗图是检测发表偏倚的一种方法,对病死率分析的漏斗图中,“漏斗图”并不完全对称,有一点在 95%CI 外,右下角部分缺失,恐有发表偏倚的存在,进而进行失安全系数的计算,失安全系数指 Meta 分析中需多少阴性研究结果的报告才能使结论逆转,失安全数越高,说明 Meta 分析的结果越稳定,结论被推翻的可能性越小,此处失安全系数为 139,是纳入的研究个数(13)的 10 倍以上,说明发表偏倚对本 Meta 分析的影响较小,结果可靠性较高。

从本研究结果看,与传统治疗相比,IIT 控制血糖可明显降低患者的病死率和感染率,可指导临床进行推广应用。但本研究纳入的文献样本量偏小,部分文献对随机序列的产生、盲法、撤出与失访的理由未做详细说明,按 Jadad 评价法为低质量研究,在一定程度上影响了系统分析的结果,但 Meta 分析本身也存在一定的局限性,随着新的临床证据的出现,尤其是大样本实验,其结论应随之更新。因此,对本实验的研究结果,需要进一步大样本的随机双盲临床对照实验进行验证。

参考文献:

- [1] Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianópolis City[J]. J Trauma, 2009, 67(1): 85-90.
- [2] Rusnak M, Janciak I, Majdan M, et al. Severe traumatic brain injury in Austria VI: effects of guideline-based management[J]. Wien Klin Wochenschr, 2007, 119(1/2): 64-71.
- [3] Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury[J]. J Trauma, 2005, 58(1): 47-50.
- [4] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [5] Toschlog EA, Newton C, Allen N, et al. Morbidity reduction in critically ill trauma patients through use of a computerized insulin infusion protocol: a preliminary study [J]. J Trauma, 2007, 62(6): 1370-1375.
- [6] Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients [J]. Mayo Clin Proc, 2004, 79(8): 992-1000.
- [7] Coester V, Neumann CR, Schmidt MI. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial[J]. J Trauma, 2010, 68(4): 904-911.
- [8] Yang M, Guo Q, Zhang X, et al. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and

neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial[J]. Int J Nurs Stud, 2009, 46(6): 753-758.

- [9] Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial[J]. Neurocrit Care, 2008, 9(2): 159-166.
- [10] 蔡文训, 朱仲生, 张亦. ICU 胰岛素强化治疗用于重症颅脑损伤的临床研究[J]. 罕少疾病杂志, 2006, 13(3): 1-3.
- [11] 金守兵, 吴冬. 强化胰岛素治疗对重型颅脑损伤患者预后的影响[J]. 临床神经外科杂志, 2009, 6(4): 210-211.
- [12] 张行泉, 蒋峰. 胰岛素强化治疗对重型颅脑损伤预后的影响[J]. 浙江医学, 2010, 32(9): 1352-1354.
- [13] 胡青, 许小林, 陈益番, 等. 强化胰岛素治疗对重型颅脑损伤患者预后的影响[J]. 吉林医学, 2010, 31(13): 1752-1753.
- [14] 刘刚, 杨健, 鄢世兵. 胰岛素强化治疗急性重型颅脑损伤的临床研究[J]. 西部医学, 2007, 19(6): 1091-1092.
- [15] 包新月, 李海华, 金仙珍. 胰岛素强化治疗颅脑损伤的探讨[J]. 中国基层医药, 2008, 15(12): 2051.
- [16] 陈健. 胰岛素强化治疗重型颅脑损伤 60 例的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2009, 15(6): 71-73.
- [17] 张贻华, 陈俭. 早期胰岛素强化治疗在重型颅脑损伤中的应用[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(4): 520.
- [18] 李叔国, 章华萍, 杨玉敏, 等. 重型颅脑损伤患者的强化胰岛素治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(19): 2678-2679.
- [19] 黄国河, 陈汉民, 余锦刚, 等. 重型颅脑损伤强化胰岛素治疗探讨[J]. 临床军医杂志, 2009, 37(3): 468-469.
- [20] 麦劲壮, 李河, 方积乾, 等. Meta 分析中失安全系数的估计[J]. 循证医学, 2006, 6(5): 297-300.
- [21] Groeneveld AB, Beishuizen A, Visser FC. Insulin: a wonder drug in the critically ill[J]. Crit Care, 2002, 6(2): 102-105.
- [22] Vogelzang M, Nijboer JM, Van der Horst IC, et al. Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients[J]. J Trauma, 2006, 60(4): 873-877.
- [23] Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, et al. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23(7): 865-877.
- [24] Zahed C, Gupta AK. Optimizing cerebral glucose in severe traumatic brain injury: still some way to go[J]. Crit Care, 2009, 13(2): 131-132.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-05-22)